Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Göttingen
Direktor: Professor Dr. E. Frey

Die Giftwirkung der Sulfonamide auf Froschnerv und Froschmuskel

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
zu Göttingen

vorgelegt
am 7. September 1939
von

Werner Schupmann
bestalltem Arzt
aus Dortmund

GÖTTINGEN 1939

BUCHDRUCKEREI FERDINAND PIEPER / WEENDE-GÖTTINGEN

Dekan: Professor Dr. Stich
Berichterstatter: Professor Dr. Frey

Tag der mündlichen Prüfung: 9. September 1939

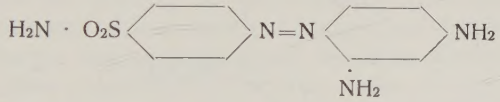
Meinen Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

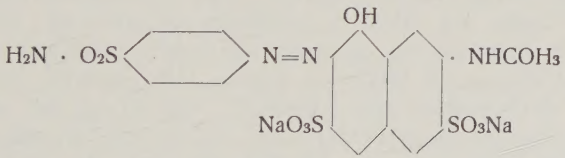
https://archive.org/details/IA40154001_0473

In den letzten Jahren sind neuartige, synthetisch hergestellte Sulfonamidverbindungen bekannt geworden von hoher chemotherapeutischer Wirksamkeit auf bestimmte bakterielle Infektionen. Die gebräuchlichsten Mittel sind in Deutschland:

Prontosil rubrum: Sulfonamid-diaminoazobenzol:

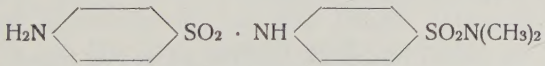


Prontosil solubile: 2,5 bzw. 5 % Lösung des Dinatriumsalzes der 4'-Sulfonamido-phenylazo-7-acetylamino-1-oxynaphtalin-3-disolfosäure:

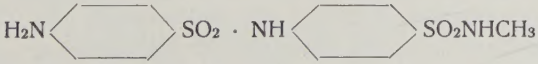


Prontosil album: ist farbloses p-Aminophenyl-sulfonamid:

Uliron: Wirksames Prinzip ist das farblose 4-(4'-Aminobenzolsulfonamido-) benzolsulfondimethylamid; löslich in NaOH. Uliron ist sozusagen ein verdoppeltes Prontosil album, an dessem freiem Sulfonamidrest 2 Methylgruppen substituiert sind (= Di-Sulfonamid):

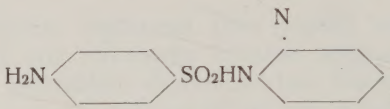


D B 87:

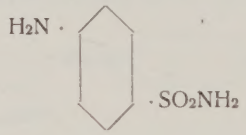


Albuzid: 4-Aminobenzolsulfonamid, es ist ein azetyliertes p-Aminobenzolsulfonamid (wie Prontosil album):

Eubasin: 2-(p-Aminobenzolsulfonamid)-Pyridin, ein H in der SO_2 NH_2-Gruppe des Sulfonamids ist durch eine basische Pyridingruppe ersetzt:



Gombardol: p-Aminobenzolsulfonamid:



1. Beobachtungen am Menschen.

Pharmakologisch entfalten die Sulfonamidpräparate antibakterielle Kräfte, vor allem in infizierten Organismen; in vitro läßt sich z. B. für Prontosil nur ganz geringe entwicklungshemmende oder abtötende Wirkung auf Bakterien zeigen. Die Theorien über das Angreifen der Sulfonamide sind folgende: Aktivierung der spezifischen und unspezifischen Abwehrkräfte des infizierten Organismus. Neutralisation der Bakterientoxine. Direkte bakterizide Wirkung und Hemmung auf Bakterienentwicklung. Kombination einiger und aller angeführten Punkte.

Den Wirkungsmechanismus der Prontosile stellt man sich so vor, daß die Streptokokken und andere Infektionserreger selbst angegriffen, aber nicht getötet werden; so wird das geschädigte Virus für die Phagozytose reif gemacht.

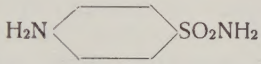
„Levaditi und Vaismann nehmen auf Grund ihrer Forschungen an, daß es die Einkapselung der in den Organismus eindringenden Streptokokken verhindert und das von den Streptokokken abgesonderte Leukocidin und Hämolysin neutralisiert. Nach der Ansicht von Levaditi kapselt sich der Streptokokkus ein, um der Phagozytose zu entgehen; diese Einkapselung soll das Prontosil verhindern." (Domagk$_1$). Neben der Neutralisierung der für die Leukozyten toxischen Substanzen Leukozidin und Hämolysin wird durch die bakterienhemmende Wirkung des Sulfonamids die Zahl der Erreger verringert und so die Phagozytose erleichtert.

Uliron wirkt gegen Staphylo- und Gonokokkeninfektionen und gegen Anaerobier (Gasbrand- und Pararauschbranderreger) (Domagk[1]).

Eubasin wird hauptsächlich gegen Pneumo- und Gonokokken empfohlen.

Gombardol übt seine stärkste Wirkung auf hämolytische Streptokokken aus (Buttle u. a.[2]). Aber auch bei Gonorrhoe, Streptokokken, Meningitis, Erysipel usw. verspricht es Erfolg.

Der chemotherapeutische Effekt ist an die Sulfonamidgruppe gebunden:



Hierbei ist die Stellung der Sulfonamidgruppe maßgeblich; paraständige Sulfonamidverbindungen zur Azogruppe sind wirksam; ortho- oder metaständige Sulfonamidgruppen versagen (Domagk[3]).

Verschiedene ausländische Forscher haben in vitro eine Wachstumshemmung bei bestimmten Streptokokkenstämmen feststellen können; eine bakterizide Wirkung lehnen Domagk[3] u. a. ab im Gegensatz zu Rosenthal[4] und Helmholz[5].

Bei der Behandlung mit den Sulfonamid-Derivaten sind die verschiedensten Nebenwirkungen aufgetreten; die meisten Klagen und Berichte über Vergiftungen kommen aus Amerika.

Hüllstrung und Krause[6] berichten über einen Patienten mit komplikationsloser Gonorrhoe, bei dem nach Verabreichung von 18 g Uliron, 4,5 g Prontosil und 14 g DB 87 innerhalb von 17 Tagen Lähmungen beider Unterschenkel auftraten. Auf sofortiges Galvanisieren und tägliche Gaben von 1 ccm Betaxin forte i. m. gingen die Erscheinungen nur unbefriedigend zurück.

Um Sicherheit über die Entstehung dieser Polyneuritis zu gewinnen, wurden Tauben mit Uliron und DB 87 gefüttert. Zwei mit Uliron gefütterte Tauben hatten in 35 Tagen eine Gesamtdosis von 52,5 g aufgenommen, sie boten keine auffälligen Erscheinungen. Von zwei mit DB 87 behandelten Tieren zeigte das eine bald deutliche Abmagerung, torkelnden Gang und Verlust des Flugvermögens; nach rascher Zunahme der Symptome starb es am 11. Behandlungstage nach insgesamt 12,5 g DB 87. Ein ähnliches Bild bot die zweite Taube, sie ging am 31. Tage zugrunde mit einer Gesamtdosis von 39,5 g DB 87.

Außer diesen schweren Krankheitsbildern haben die Verfasser bei Patienten leichtere Nebenerscheinungen beobachtet; Kopfschmerzen, Exantheme, Übelkeit.

Engelhardt und Hüllstrung[7] machten weitere Versuche mit Tauben; die Tiere mußten in einer Drehtrommel für eine bestimmte

Zeit körperliche Arbeit leisten. Dabei ergab sich, daß sowohl nach Fütterung mit Diseptal B und C als auch nach Uliron Lähmungserscheinungen auftraten. Da körperliche Arbeit den Vitamin-B-Haushalt stark beansprucht, wurde bei einigen Versuchstieren gleichzeitig mit der Sulfonamidverbindung Betaxin gegeben. Alle so behandelten Tiere zeigten keine Nervenstörungen, während bei den B_1-freien Versuchen Lähmungen die Folge waren.

K. W. Essen[8] führt zwei Fälle von Polyneuritis nach Ulirongebrauch an:

a) 53 Jahre alter Patient mit einer Go. spürt nach 40 g Uliron Schmerzen und Lähmungserscheinungen in den Unterschenkeln, ebenfalls Schwäche des rechten Daumens. Therapie: Massage der Beine und 3 mal wöchentlich eine Injektion von 1 ccm Betaxin. Nach drei Wochen leichter Rückgang der Beschwerden.

b) 30jährige Go.-Patientin: nach ca. 60 g Uliron Lähmungen der Beine und Schwäche der Hände. Selbst nach diesen Mengen sind noch Gonokokken im Cervix-Abstrich nachweisbar. Therapie: Stangerbäder und Galvanisation der befallenen Muskelgruppen. Kein Vitamin B. Nach 16 Tagen ist die elektrische Erregbarkeit in geringem Maße zurückgekehrt.

Van Valkenburg und Kreuzwendedich von dem Borne[9] veröffentlichen eine Polyneuritis bei einem 63jährigen Manne, der nach 16 g Uliron Fieber, Abgeschlagenheit und Schmerzen in der rechten Lumbalregion verspürte. Bald kam Gefühllosigkeit an der Oberlippe und in der Nabelgegend hinzu; ferner „Nadelstiche" an Gesicht, Brust, Armen, Beinen, Füßen; fehlende Berührungsempfindung. Bewegungsschwäche von Armen und Beinen. Ödem der Oberlippe und Augenregion. Geschmackstörungen, erschwertes Sprechen und Atmen. Sensibilitätsstörungen an Brust und Abdomen. Muskelatrophie an den Händen. Nach vier Monaten langsame Rückbildung der Erscheinungen.

Periphere Neuritiden nach Disulfanilamid geben Wigton und Johnson III[10] bekannt:

a) 43jähriger Weißer bekommt nach 61 g Disulon Wadenschmerzen und Gehschwierigkeiten, Greifschwäche in beiden Händen. Blutbild o. B.

b) 22jähriger Patient, Go., erhält eine unbekannte Menge Sulfanilamid, tgl. 4,0 g. Da die Ausstriche positiv bleiben, wurde eine Urinolbehandlung eingeleitet und 42 g verabreicht. Darauf Kraftlosigkeit in Armen und Beinen, Paresen, Steppergang. Abschwächung der Oberflächensensibilität. Blutbild o. B. 24 Tage hatte die Kost einen möglichst niedrigen Vitamin-B_1-Gehalt, am 7. Tage eine i. v. Dosis von 30 g Thiaminchlorid (= kristallines Vitamin-B_1-hydrochlorid). Drei Stunden nach

der Injektion bereits geringe Besserung der Symptome. In den nächsten 17 Tagen wurden insgesamt 250 g Thiaminchlorid in Einzeldosen von 30—50 mg eingespritzt, trotzdem machte die durch die erste Spritze gewonnene Besserung keine Fortschritte.

c) 28 Jahre alter Go-Patient. Nach 65 g Disulfanilamid Schmerzen und Schwäche in Armen und Beinen. Keine therapeutische Besserung. (Acht Monate vorher war schon mal eine Disulfanilamid-Behandlung durchgeführt worden).

d) 67jähriger Mann. Schon nach 32,2 g Disulfanilamid Unsicherheit beim Gehen und Kraftlosigkeit der Hände. Vier Wochen später keine wesentliche Besserung.

Einen großen Sammelbericht über Schädigungen durch p-Aminophenylsulfonamid amerikanischer Erfahrungen stellt Taeger[11] auf. Die verhältnismäßig günstigen Ergebnisse der experimentellen Versuche an Mensch und Tier haben in der Klinik nicht die gewünschte Parallele gefunden. An allgemeinen Vergiftungserscheinungen wird Fieber, Kopfschmerzen und Leibschmerzen, Azidose, Schwindel, Mattigkeit, Erbrechen, Durchfälle, subjektives Krankheitsgefühl beobachtet.

Einige Fälle hämolytischer Anämien werden beschrieben:

a) 36jähriger Neger. Tonsillitis: im Abstrich: hämolytische Streptokokken. Blutbild: Hb 101 %, Ery 4,9; Leuko: 19000, davon Polymorphkernige 82 %, Jugendliche 3 %, Lympho: 10 %, Mono: 5 %. Innerhalb 3 Tagen ungefähr 20 g Sulfanilamid, darauf Leukozytenzahl und Rachenabstrich normal, ebenso Temperatur. Nach weiteren 3 Tagen plötzlicher Temperaturanstieg mit Schwäche, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Subikterus. Blutbild: Hb 30 %, Ery 1,57, Leuko 8700, davon Jugendliche 20 %, Polymorphkernige 53 %, Eosinophile 2 %, Lympho 14 %, Mono 7 %, Myeloblasten 1 %. Völlige Gesundung nach öfteren Citratbluttransfusionen.

b) 26jährige Negerin. Peritonealabszeß. Hb. 70 %, Ery 4,25 %, Leuko 20400, Mono 2 %. Therapie: 4,1 g Sulfanilamid in 400 ccm physiologischer Kochsalzlösung subkutan. Nach Abszeßeröffnung noch einmal 4 mal 0,6 g Sulfanilamid per oral. 36^{h} nach der subkutanen Dosis: Benommenheit, leichter Ikterus. Hb. 39 %, Ery 2,25, Leuko 30000, davon Myelozyten 9 %, Jugendliche 18 %, Polymorphkernige 65 %, Lympho 5 %, Mono 3 %. In den nächsten 12^{h} Absinken des Hb auf 12 %. Auf Citratbluttransfusionen sofortige Besserung. Neun Tage später: Hb 55 %, Ery 2,58, Leuko 8900.

Dann werden Agranolozytosen mitgeteilt, die fast alle zum Exitus führten. Nach 94,5 g, 38,0 g, 54,6 g und 56,6 g Sulfanilamid und

40,0 g Prontosil flavum traten bei den betreffenden Patienten schwere Störungen im Blutbild auf, es kam zu Ery- und Leukozytenstürzen mit fast völligem Schwinden der granulierten Zellen.

Einen weiteren Fall von Granulozytopenie und Hyperleukozytose nach Sulfanilamid geben Alpert und Forbes[12] bekannt. 11jähriges Mädchen mit ausgedehnten Gelenkerscheinungen nach Tonsillektomie:

9. 7. Blutbild Hb 47 % (nach Dare), Ery 3,3, Leuko 9600, davon 71 % polymorphkernig, Lympho 26 %, Eo 3 %.

13. 7. Über den Tag verteilt 2,59 % Sulfanilamid. Abends: Leuko 32600, davon 98 % polymorphkernig. Temperatur 103,2° F. In den nächsten Tagen wurden weitere 9,61 g Sulfanilamid verabreicht, dabei fiel die Gesamtleukozytenzahl.

26. 7. Leuko 4200, davon polymorphkernig 27 %, Lympho 73 %.

29. 7. 3 mal 0,65 g Sulfanilamid, darauf Erbrechen und Schüttelfröste. Gesamtleuko 3200; im Ausstrich keine Granulozyten nachweisbar. Therapie der Granulozytopenie: 90 ccm Rekonvaleszenten-Streptokokken-Serum; 3 kleine Bluttransfusionen mit 275 ccm; 4 intramuskuläre Injektionen von Leberextrakt.

14. 8. Leuko 15000; polymorphkernig 81 %.

19. 8. Morgens Leuko 79400; polymorphkernig 78 %,
16h „ 16800; „ 78 %.

An den folgenden Tagen Leukozyten: 31800, 30800, 33200 und 39200.

1. 9. Leuko 12200; polymorphkernig 77 %.

Nach hohen Prontosildosen allein, aber auch vor allem bei gleichzeitiger Darreichung von Sulfaten mit Sulfonamiden ist die Gefahr einer Sulfhämoglobinämie gegeben (Domagk[3]). Therapeutisch erwiesen sich Bluttransfusionen wirksam. Paton und Eaton[13] stellen Erfahrungen über 20 Kranke zusammen, die mit p-Aminobenzsulfamid behandelt wurden. Dies Medikament allein gegeben, wird in hohen Dosen vertragen; aber gleichzeitig mit Magnesiumsulfat gereicht, bewirkt es bei den meisten Kranken eine Sulfhämoglobinämie. 12—24 g p-Aminobenzsulfamid pro Tag führten bei manchen Kranken zu einer Methämoglobinämie, diese ist nach 24h nicht mehr im Blut nachweisbar, während das Sulfhämoglobin erst nach Wochen daraus verschwindet.

Zahlreiche Veröffentlichungen klagen über Hautschäden von morbilliformen Aussehen ohne Juckreiz. Das Auftreten des Exanthemes erfolgte ganz verschieden: Nach 3-, 5-, 9-, 14-, 17- und 3 mal 11-tägiger Prontosilbehandlung. Der Ausschlag überzog den ganzen Körper und verschwand prompt nach Absetzen des Präparates und trat nur bei einigen Patienten nach erneuten Sulfonamidgaben wieder in Erscheinung. Ein ernsteres Bild bot ein 25jähriger Kranker nach Verabreichung von 88,3 g Sulfanilamid innerhalb von 28 Tagen. Hier

entstand eine schwere exfoliative Dermatitis am ganzen Körper mit starkem Juckreiz; Ödeme an den Augen und Extremitäten; purpuraartige Blutungen in der Haut, Leukozytose, leichte Azidose und leichter Ikterus.

Nach Sulfanilamidbehandlung trat bei einem 29jährigen Go-Patienten eine heftig juckende Dermatitis am Gesicht, Armen und Brust auf; später erfolgte noch weitere Ausdehnung mit Gesichtsödem. Leichte Leukozytose von 11360.

Andere Kranke hatten mit bloßem Oberkörper gearbeitet und nur an den besonnten Teilen waren Bläschen aufgetreten.

H. E. Euler[14] beschreibt einen Todesfall nach 36 g Uliron bei einer gonorrhoischen Puella; hier war ein allgemeines bullöses Exanthem an Haut und Schleimhäuten entstanden mit lamellöser Abhebung großer Hautbezirke; daneben Leukozytensturz.

Mehrere Fälle von Leberschädigungen wurden von C. F. Garvin[15] zusammengestellt:

a) 25 Jahre alter Weißer bekommt nach 50 g Sulfonamid leichte Fieberbildung, Hautjucken und Hautentzündung, Leber und Milz sind eben tastbar, daneben tritt starker Ikterus auf. Die Lebervergrößerung nimmt zu; im Urin sind Galle und Uribilinogen nachweisbar. Hb 12,1 %, Ery 4,2, Leuko 19000. Der Ikterus nimmt zu. Am Körper bildet sich eine exfoliative Dermatitis aus. Der Leberrand steht in der zweiten Krankenhauswoche 10 cm unter dem Rippenbogen. Ab 13. Aufenthaltstag im Krankenhaus beginnen die toxischen Erscheinungen sich zurück zu bilden.

b) Bei einer 24jährigen Negerin mit Beckeninfektion tritt nach 34,2 g Sulfanilamid Fieber, Ikterus, Galle im Urin und Dermatitis auf. Leberrand 10 cm unter dem Rippenbogen. Hb 50 %, Ery 2,5, Leuko 30000, differenziert 50 % Lympho. Ungefähr 25 Tage nach den ersten Erscheinungen Exitus; die Ursache wird nicht allein dem Sulfanilamid zugesprochen.

c) Nach 26 g Sulfanilamid Lebervergrößerung, Ikterus, Galle im Urin. Der Patient wurde wegen eines Erysipels eingeliefert, er war seit 15 Jahren ca. 1 Quart Whisky tgl. gewöhnt. Die Symptome verschwanden bald.

d) Wegen chronischer Prostatitis erhielt ein 40Jähriger insgesamt 35 g Sulfanilamid innerhalb von 16 Tagen; am 14. Behandlungstage erschienen Gelbsucht und Lebervergrößerung; viel Galle im Urin nachweisbar. Keine Anämie.

E. W. Cline[16] schildert einen 18jährigen Studenten mit gonorrhoischer Urethritis, bei dem nach Sulfanilamid eine akute gelbe Leberatrophie auftrat. Nach Verordnung seines Arztes sollte er 45 g Sulfanilamid einnehmen. Zu Beginn der zweiten Kur — durch

14 Tage von der ersten getrennt – traten Übelsein, Erbrechen, Durchfälle und leichter Ikterus auf. Nach der Einlieferung ins Krankenhaus stellte sich heraus, daß der Patient die vorgeschriebene Dosis erheblich überschritten hatte; eine genaue Grammsumme war nicht mehr zu erheben. Am dritten Tage im Krankenhaus befiel den Patienten eine Schlafsucht und Störungen des Sensoriums. Am nächsten Tage Lärm- und Gewalttätigkeitsausbrüche. Perkutorisch war die Leber auffällig klein geworden. Das Erbrechen wurde häufiger; zeitweilig Erregungszustände. Am 7. Tage des Krankenhausaufenthalts Exitus infolge Lähmung des Atemzentrums. Bei der Einlieferung Leuko 7296, davon 89 % polymorphkernige Neutrophile; am Tag vor dem Tode: Leuko 14176, davon 82 % Neutrophile.

Über den Einfluß von Sulfanilamid auf das Verhalten von Methämoglobin bei Kranken haben A. F. Hartmann, A. M. Perley und H. L. Barnett[17] Studien gemacht. Nach 0,1 g oder mehr Sulfanilamid pro Kilogramm in einem Zeitraum von 24 h, bekamen die meisten Kranken eine Cyanose. Mit dem Auftreten der Cyanose konnte regelmäßig im Blut Methämoglobin nachgewiesen werden. Die Methämoglobinbildung schwankt individuell in Bezug auf Zeit und Ausmaß; wichtig dabei ist die Dosierung, die Sulfanilamidkonzentration im Blut und die Stärke der Infektion. Mit intravenösen Einzeldosen von 1,0 bis 2,0 mg kg Methylenblau oder 65 bzw. 130 mg alle 4 h per oral kann die Cyanose bis zum Schwinden gebracht werden. Gleichzeitige Gaben von Methylenblau mit Sulfanilamid D verhindern die Methämoglobinbildung.

Andere Versuche derselben Verfasser[18] zeigen, daß ein saurer Urin mit geringem Kohlendioxydgehalt zwei Stunden nach Medikation von Sulfanilamid alkalisch wird und daß sein Kohlendioxydgehalt steigt, während entsprechend diesem Vorgang im Serum ein Absinken des Kohlendioxydgehaltes von 5,5 bis 24,7 Vol.-% beobachtet wurde; das Serum-p_H stieg dabei leicht an.

Über die Verteilung von Sulfanilamid im Organismus äußern sich Marshall, Emerson und Cutting[19]; beim Hund läßt sich das Sulfanilamid in annähernd gleicher Konzentration in den verschiedensten Geweben nachweisen, mit Ausnahme vom Knochen und Fett. Das Verhältnis der Blutkonzentration im Verhältnis zur Konzentration im ganzen Organismus scheint beim Menschen höher zu liegen als beim Hund. Bestimmungen über den Sulfanilamidspiegel im Blut und Spinalflüssigkeit beim Menschen zeigten eine Parallele beider Konzentrationen mit etwas niederen Werten für die Spinalflüssigkeit.

Bei der Prüfung der Permeabilität der Blut-Liquorschranke für Sulfonamide fanden Vonkennel und W. Schmidt[20] für Prontosil album und Albuzid einen guten Übertritt in den Liquor; Pron-

tosil solubile und Uliron konnten dagegen im Liquor kaum nachgewiesen werden.

Die Therapie der Sulfonamidvergiftungen bei Polyneuritiden besteht in physikalischen Maßnahmen und B_1, obschon „ein Erfolg des Vitamin B_1 bei der Uliron-Polyneuritis von keinem Autor gesehen wurde" (K. W. Essen[8]). Die Blutschäden wurden durch Citratbluttransfusionen erfolgreich behandelt.

Nach G. Säker[21] besitzt Eubasin eine gute Übergangsfähigkeit in dem Liquor im Gegensatz zum Uliron. Auch Prontosil album übertritt die Blut-Liquorschranke gut, dagegen sehr schlecht ein lösliches Hexosesulfamid und Natriumsalz des Eubasins. W. Gertler[22] findet Beziehungen zwischen der Höhe des Albuzidblutspiegels und der Harnausscheidung des Medikamentes und dem Heilerfolg. Blut- und Harnuntersuchungen bei mit Albuzid behandelten Gonorrhoekranken zeigen bei den nicht geheilten Kranken durchschnittlich einen niedrigeren Blutspiegel und eine höhere Ausscheidung im Harn. Bei wiederholten Stößen liegt der Blutspiegel allgemein höher als beim ersten Stoß. Der Blutspiegel des Ulirons liegt bei gleicher Dosierung höher als der des Albuzids, jedoch ist die Harnausscheidung beim Albuzid größer als beim Uliron.

W. Korth's[23] Untersuchungen an Patienten mit Eubasin können keine vermehrte Blutbakterizidie feststellen wie sie Fleming durch Eubasin in Verdünnungen von 1 : 64000 bei einer Einsaat von 10000 Pneumokokken zu beobachten glaubte, sodaß keine Kolonie mehr in der Wrightschen Kammer auswuchs. Auch bei nachträglicher Zusetzung von Eubasin zum Blut in einer Konzentration von 1 : 1000 konnte keine Wirkung der Substanz festgestellt werden. Ferner wurde bei mit großen Gaben behandelten Patienten eher eine Abnahme als Zunahme der Bakterizidie beobachtet. Die günstige Wirkung des Eubasins bei Pneumokokkenerkrankungen wird einer Schädigung der Bakterienzelle zugeschrieben, um so die Phagozytose der Leukozyten zu erleichtern — eine Anschauung, die uns schon durch Domagk und Levaditi begegnet ist.

2. Experimentelle Untersuchungen am Froschnerven.

Die vorliegende Arbeit will über Untersuchungen mit Sulfonamiden am isolierten Froschnerven und am Muskelpräparat berichten. Verwendet wurden die Sulfonamidverbindungen Prontosil sol., Uliron, Albuzid, Gombardol und Eubasin.

Von allen Präparaten wurde nach ihren Molekulargewichten 1/100 mol Lösung hergestellt:

						pH
5 %	Prontosil sol.	11,76	ccm	auf 100 ccm	Froschringer	
100 %	Uliron	0,35	g	„ 100 ccm	„	7
30 %	Albuzid	0,71	ccm	„ 100 ccm	„	7
100 %	Gombardol	0,172	g	„ 100 ccm	„	7
100 %	Eubasin	0,249	g	„ 100 ccm	„	7

Uliron, Gombardol und Eubasin wurden in NaOH gelöst.

Zunächst die Ergebnisse auf die Leitfähigkeit des Nerven: Nach Festlegung der maximalen Hubhöhe des Muskels (= maximaler Ausschlag bei geringster Stromstärke) wurden die Ischiadicusschlingen in $^1/_{100}$ mol Lösung des betreffenden Sulfonamidderivates gehängt und gleichmäßig 20′ gebadet, dann wurde die Wirkung auf die Hubhöhe durch Reizung des Nerven zentral von der im Bade liegenden Schlinge geprüft. Die Wiederbelebungsversuche an dem Nerven nach Unterbrechung der Leitung geschahen mit reiner Froschringerlösung; mit Vitamin B_1, 0,002 g auf 200 ccm Froschringer = 0,00001 g; mit Thyroxin, 0,002 g auf 100 ccm Froschringer = 0,00002 g.

Die Erregbarkeit des Nerven ging mit Prontosil-Spülung bei 20′—40′ verloren. Mit Froschringer konnte eine Aufhebung der Leitungssperre nach einem Bad von 45′ bis zu einem Drittel der normalen Hubhöhe des Muskels erzielt werden, nach weiterem 30-minütigem Behandeln mit Froschringer ging die Hubhöhe wieder zurück. Zwei Versuche mit B_1-Bad von 45′ konnten den Nerven nicht mehr erwecken, auch ein Bearbeiten darüber hinaus blieb erfolglos. Bei einem anderen Versuch sprach der Nerv an nach 120′, aber mit unregelmäßigen und ungleichmäßigen Zuckungen.

Bei den Versuchen mit Uliron entstand ein ähnliches Bild: Die Reizbarkeit des Nerven schwand bei 60′—80′. Mit Froschringer konnte in 45′ eine leichte Wiederbelebung gewonnen werden, während die Lähmung bei B_1-Spülung fortbestehen blieb. Nach dem ersten Eintauchen in Uliron trat eine leichte Steigerung der Hubhöhe auf.

Albuzid lähmte den Nerven nach 80′—100′, die Aufhebung der Narkose versagte sowohl durch Froschringer als auch durch B_1.

Für den Nerven am giftigsten erwies sich das Gombardol, bereits nach 10′ war die Leitung unterbrochen und konnte weder durch Froschringer, noch durch B_1, noch durch Thyroxin wieder hergestellt werden. Bei einer Zusammensetzung von 0,17 g Gombardol auf 150 ccm Froschringer blieb die Leitfähigkeit in einem Falle über 6 Stunden lang erhalten, bei einem anderen Versuch ging sie nach über 4 Stunden verloren und konnte durch Thyroxin in 30′ und weiteren 30′ nicht wieder hergestellt werden. In einem weiteren Falle war die Lähmung nicht bis zur vollständigen Narkose durchgeführt, die Zuckungen erfolgten nur noch unregelmäßig und ungleichmäßig nach 120′ Gombardolbad. 45′ Spülen in Froschringer genügten, um

die Zuckungen regel- und gleichmäßig zu gestalten und die Hubhöhe bis zur Anfangsgröße zu beleben.

Nach ungefähr 100′ war die Ansprechbarkeit des Nerven durch Eubasin erloschen und konnte nur in einem von drei Fällen nach 60′ B_1-Bad wieder gewonnen werden, so günstig, daß etwas über die Hälfte der Anfangshubhöhe erreicht wurde.

3. Lähmung der Muskeln.

Die Muskelpräparate reagierten in ähnlicher Weise wie die isolierten Nerven. Die beiden Sartorien eines Frosches wurden übereinander in der Weise angebracht, daß sie von einem gemeinsamen Strom hintereinander durchflossen werden konnten. Nach Bestimmung der maximalen Hubhöhe hingen die Muskel 15′ in dem Sulfonamidpräparat und wurden dann in der Luft gereizt. Im Durchschnitt benötigten die Muskeln 5′ –15′ länger als die Nerven bis zur vollständigen Lähmung. Die Wiederbelebung wurde wie bei den Nerven mit Froschringer, Thyroxin und B_1 versucht. Die Narkose beider Muskeln geschah durch die gleiche Flüssigkeit, während vergleichsweise die Umkehrung der Lähmung an zwei verschiedenen Medien erprobt wurde.

In Prontosil versagten die Muskeln nach 60′. Die Wiederbelebung durch Froschringer und B_1 gelang nur, wenn die Lähmung nicht bis zum gänzlichen Verschwinden der Zuckungen vorgetrieben war.

Uliron schädigte die Muskeln in 80—100′; weder Froschringer, noch B_1, noch Tyroxin konnten eine einwandfreie Wiederbelebung herbeiführen.

Bei Albuzid-Lähmung gelang die Lösung der Muskellähmung etwas leichter. Die Erregbarkeit war nach frühestens 100′ erloschen und konnte in 60—75′ durch Froschringer und B_1 wiederhergestellt werden, durch B_1 allerdings nicht in dem Maße wie durch Froschringer.

Gombardol unterdrückte die Zuckungen in 50—80′, ließ 60′ später eine Erholung sehen nach einem Froschringer-, B_1- und Thyroxinbad, der Hub war exakter in Höhe und Regelmäßigkeit.

Nach 30 –45′ Behandlung mit Eubasin reagierten die Muskeln nicht mehr oder nur schwach. Die Wiederbelebung durch B_1, Froschringer, Thyroxin bei Eubasinschädigung vollzog sich am besten von allen Präparaten; die Hubhöhe erreichte die Hälfte oder etwas mehr der Anfangshöhe.

Zusammenfassung.

Abschließend ist zu sagen, daß alle verwendeten Präparate schädigend auf Nerven und Muskeln wirken und sie in verschiedener Stärke beeinflussen.

a) Die schädlichste Wirkung auf die Nerven übte Gombardol aus, dann Prontosil, Uliron, Albuzid, Eubasin. Den geringsten Widerstand gegen die Wiederbelebung der Nervenschlinge bot die Eubasinnarkose. War die Lähmung bis zum völligen Erlöschen der Zuckung vorgeschritten, konnte die Prontosilnarkose nur in einem von 6 Versuchen reversibel gestaltet werden; die Eubasinnarkose dagegen von 4 Versuchen 3 mal. Wurde die Aufweckung der Nerven aus einer Vorstufe der vollständigen Lähmung begonnen, gelang sie mit Froschringen immer, mit B_1 dagegen nicht.

b) Für den Muskel ergab sich folgende Reihenfolge der Giftigkeit: an erster Stelle Eubasin, dann ziemlich gleichzeitiges Verhalten von Prontosil, Albuzid und Gombardol. Die längste Dauer für Schädigung der Zuckung benötigte Uliron. Von Eubasin ist weiter zu sagen, daß die von allen Präparaten am schnellsten eintretende lähmende Wirkung, am regelmäßigsten zu beheben war. Für die Muskeln besaß das Gombardol nicht die Giftigkeit, wie für die Nerven. Aus der unvollständigen Lähmung erholten sich gombardolgelähmte Muskeln zweimal von 4 Versuchen, eubasingelähmte einmal von 4 Versuchen. Die Albuzidnarkose der Muskeln konnte in sechs Versuchen regelmäßig rückgängig gemacht werden. Dabei erreichte die gewonnene Hubhöhe über die Hälfte mehr als die letzte Zuckung des gelähmten Zustandes.

c) Der Einfluß des Vitamines B_1 auf die Belebung von Nerv und Muskel findet nach unseren Versuchen eine Parallele in den negativen Ergebnissen der klinischen Beobachtungen (K. W. Essen[8]) und kann die Erfolge der prophylaktischen Taubenversuche von Engelhardt und Hüllstrung[7] nicht stützen.

Weder am Nerv noch am Muskel konnte eine eindeutige belebende Wirkung festgestellt werden. Im Gegenteil, war die Narkose nicht bis zur gänzlichen Unterbrechung der Leitfähigkeit durchgeführt, löschte nachfolgende B_1-Spülung in einigen Fällen den Rest der Zuckung und wirkte somit eher lähmend. Eine befriedigende Stoffwechselwirkung des Thyroxins blieb bei den Versuchen aus. Ob die Aufhebung der Lähmung bei den B_1- und Thyroxinlösungen durch

das darin verdünnte B_1 und Thyroxin hervorgerufen wurde, oder lediglich eine Wirkung des Froschringers ist, läßt sich nicht einwandfrei sagen. Tatsache ist, daß Froschringer die gelähmten Präparate am besten beeinflußte.

Herrn Professor Frey spreche ich meinen besonderen Dank aus für die Überlassung der Arbeit und die stete Hilfsbereitschaft seiner Ratschläge.

Schrifttum.

1. G. Domagk: Kli. Wschr. 1937 1412.
2. Buttle u. a. Lancet: 232, 1937 681.
3. G. Domagk: Z. klin. Med. Bd. 132 1937 776.
4. Rosenthal: Publ. Health. Rep. Bd. 52 1937 192.
5. Helmholz: Z. Pediatr. Bd. 11 1937 243.
6. Hüllstrung u. Krause: Dtsch. med. Wschr. 1938 114.
7. Engelhardt u. Hüllstrung: Kli. Wschr. 1939 774.
8. K. W. Essen: Führer-Wieland: Vergiftungsfälle Bd. 9 1938 A 73.
9. van Valkenburg u. Kreuzwendedich von dem Borne: Führer-Wieland 1939 A 772.
10. Wigton u. Johnson III: Führer-Wieland 1939 A 773.
11. H. Taeger: Führer-Wieland Bd. 9 1938 C 47.
12. Alpert u. Forbes: Führer-Wieland 1939 A 771.
13. Paton u. Eaton: Ronas Berichte Bd. 102 1937 158.
14. H. E. Euler: Münch. med. Wschr. 1938 I 623.
15. C. F. Garvin: Führer-Wieland 1939 A 769.
16. E. W. Cline: Führer-Wieland 1939 A 770.
17. Hartmann, Perley u. Barnett: Ronas Berichte Bd. 112 1939 328.
18. Hartmann, Perley u. Barnett: Ronas Berichte Bd. 109 1939 670.
19. Marshall, Ermerson, Cutting: Ronas Berichte Bd. 104 1938 309.
20. Vonkennel u. W. Schmidt: Kli. Wschr. 1939 I 150.
21. G. Säker: Kli. Wschr. 1939 1141.
22. W. Gertler: Kli. Wschr. 1939 1089.
23. W. Koth: Kli. Wschr. 1939 1118.

Lebenslauf.

Am 27. April 1912 wurde ich, Werner Schupmann, dem Kaufmann Karl Schupmann und seiner Ehefrau Anna, geb. Theis, zu Dortmund geboren. Ich bin römischer Katholik. Nach vierjähriger Volksschulausbildung kam ich zum Realgymnasium und erhielt am 1. März 1932 das Reifezeugnis zu Bedburg (Erft).

Mit SS 1932 begann ich zu Freiburg mein medizinisches Studium und legte in Würzburg 1935 das Physikum ab. Die beiden ersten klinischen Semester studierte ich an der Universität Göttingen, ging dann nach Würzburg und bestand bis zum 20. Mai 1938 hier mein medizinisches Staatsexamen.

Meine Medizinalpraktikantenzeit begann ich auf der neurologischen Abteilung der Medizinischen Klinik Würzburg bei Professor Schaltenbrand und arbeitete dort 8 Monate. Die 4 anschließenden Monate verbrachte ich auf der inneren Station des Landeskrankenhauses Coburg.

Am 25. Mai 1939 erhielt ich meine Bestallung als Arzt. In den Monaten Juni mit August 1939 arbeitete ich im Pharmakologischen Institut Göttingen unter Prof. Frey an meiner Doktorarbeit: „Die Giftwirkung der Sulfonamide auf Froschnerv und Froschmuskel.